

# Tratamiento con octreotide (SMS 201-995) en un caso de tumor carcinoide intestinal

F. Goñi, A. Oleaga, M. J. Goñi, M. Monreal, A. Yoldi, A. González, I. Llorente y E. Moncada

Departamento de Endocrinología y Servicio de Bioquímica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

## RESUMEN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la utilidad de determinados análogos de la somatostatina en el tratamiento de los tumores endocrinofuncionantes del tubo digestivo. No obstante, los resultados obtenidos son variables. Se presenta el caso de un tumor carcinoide con metástasis hepáticas y se valoran los resultados tanto clínicos como bioquímicos y morfológicos, obtenidos tras tratamiento con octreotide durante siete meses. Cabe destacar la importante mejoría clínica que se obtuvo al inicio del tratamiento. El tratamiento no fue efectivo en el control de la progresión tumoral. Se observó un descenso de serotonina y de ácido 5-hidroxiindolacético plasmáticos tras la inyección del fármaco, y una disminución del metabolito urinario durante el tratamiento. Se concluye que el octreotide es de gran utilidad como tratamiento sintomático del síndrome carcinoide.

## PALABRAS CLAVE

Tumor carcinoide, síndrome carcinoide, octreotide, SMS 201-995, serotonina.

## CORRESPONDENCIA

Dr. F. Goñi Goicoechea. Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. C/. Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona.

# Treatment with octreotide (SMS 201/995) in an intestinal carcinoid tumor

## ABSTRACT

Over the past few years the usefulness of some somatostatin's analogues in the treatment of intestinal tract endocrine tumors has been demonstrated. Notwithstanding, the results obtained are variable. The case of a carcinoid tumor with a hepatic metastasis is presented and its clinical as well as its biochemical and its morphological results are evaluated after treatment with octeotride over a seven months period. It is important to highlight the great clinical improvement obtained at the begining of treatment. Treatment was not effective in the control of tumor progression. After the injection of such a drug, a decrease in serotonin and 5-hydroxi-indolacetic acid serum levels was observed as well as a reduction in the urinary metabolite.

It is concluded that octreotide is very usefull for the symptomatic treatment of carcinoid syndrome.

## KEY WORDS

Carcinoid tumor, carcinoid syndrome, octreotide, SMS 201-995, serotonin.

## INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de los tumores carcinoides son en su mayor parte consecuencia de la secreción inapropiada de péptidos y aminos bioactivas. Con gran frecuencia es imposible realizar una cirugía curativa en estos pacientes, y procederes terapéuticos, como la embolización de la arteria hepática o la quimioterapia, tienen consecuencias impredecibles sobre la secreción tumoral y la reducción de las metástasis. Por estos motivos el abordaje farmacológico de la secreción tumoral constituye un pilar importante del tratamiento<sup>1-3</sup>. En el tratamiento de los tumores carcinoides se ha utilizado un gran número de fármacos (bloqueantes histamínicos H1 y H2, antagonistas serotoninérgicos y de la bradiquinina, etc.) que han sido poco efectivos a la hora de inhibir la secreción tumoral<sup>3</sup>.

El reciente desarrollo de análogos de somatostatina de acción prolongada ha hecho posible un mejor aprovechamiento de las acciones endocrinas inhibitorias de la somatostatina natural.

El octreotide (SMS 201-995) es un análogo de la somatostatina de ocho aminoácidos desarrollado mediante una modificación de la parte esencial de su molécula, que presenta unas ventajas evidentes sobre la molécula natural, como son su alta resistencia a la degradación enzimática y una vida media más prolongada, con la posibilidad de ser utilizado por vía subcutánea<sup>4</sup>.

En este trabajo se presenta un caso de tumor carcinoide intestinal y se valoran los resultados obtenidos con octreotide.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 70 años diagnosticado hace nueve años de tumor carcinoide de origen yeyunal con metástasis hepáticas, al que inicialmente se le practicó una resección del tumor primario y posteriormente ligadura de la arteria hepática, con evolución satisfactoria. No obstante, tres años más tarde se objetivó una recidiva tanto clínica como bioquímica, con progresión de las metástasis hepáticas como consecuencia de una recanalización de la arteria hepática, motivo por el cual se le administraron un total de cuatro ciclos de adriamicina + cisplatino + 5-fluoracilo. La evolución posterior fue de deterioro progresivo de su estado general y precisó ingreso hospitalario en varias ocasiones por exacerbación de la sintomatología de su síndrome carcinoide.

En septiembre de 1988 fue ingresado de nuevo por presentar aumento de la disnea y de la intensidad y frecuencia de los episodios de enrojecimiento facial y de las crisis diarreicas. En la exploración física destacaba el mal estado general, con rubicundez cervicofacial, teleangiectasias nasales y malares, así como un soplo sistólico en foco tricúspide y hepatomegalia dura, no dolorosa, a 6 cm del reborde costal. Dada la imposibilidad de continuar el tratamiento quimioterápico por el estado general del paciente, se inició un tratamiento con el análogo de somatostatina octreotide (SMS 201-995-Sandostatin-Sandoz) con una dosis de 100 µg cada ocho horas por vía subcutánea, que se mantuvo durante dos meses y cuya administración fue suspendida durante quince días (por dificultades en la obtención del fármaco, ya que no se encontraba disponible en España) y que se reinició hasta la actualidad (siete meses de tratamiento). El control morfológico y bioquímico previo al tratamiento y durante el mismo se realizó mediante tomografía axial computadorizada (TAC) toracoabdominal y dosificaciones de ácido 5-hidroxiindolacético (5 HIAA) en orina de 24 horas.

Igualmente, con objeto de valorar la pauta de administración del octreotide se determinaron los valores de serotonina y de 5HIAA plasmáticos uno de los primeros días del tratamiento, inmediatamente antes y cada media hora durante tres horas tras la administración de 100 µg de octreotide por vía subcutánea.

La serotonina y el 5 HIAA plasmáticos se determinaron por HPLC de fase reversa con pares iónicos en un sistema formado por un inyector, bomba impulsora y detector electroquímico de Waters, utilizándose una columna Resolve C18. Los datos se trataron en un ordenador IBM con el programa Maxima 820.

El 5 HIAA se determinó a partir de muestras de orina de 24 horas recogidas en ácido acético glacial (25 ml). Se mezclan 1 ml de orina con 10 ml de CIH 0,1N y se pasan por una columna Sephadex G-10 equilibrada con CIH 0,1N. La fluorescencia se midió en un aparato Perkin-Elmer con una Eex = 313 y Eem = 535, y se calculó la concentración frente a un patrón de 10 µg/ml.

## RESULTADOS

Se observaron valores iniciales muy elevados tanto de serotonina como de su metabolito, que descendieron hasta un valor mínimo en el minuto 90 para aumentar progresivamente hasta alcanzar valores próximos a los iniciales a las tres horas (fig. 1). El paciente experimentó una gran mejoría de su estado general. Desde el primer día de tratamiento se observó una clara disminución de la frecuencia e intensidad de los episodios de flushing facial, de las crisis diarreicas y de la disnea (fig. 2).

Los niveles de 5 HIAA urinario descendieron desde un valor inicial de 235 mg/24 h hasta un valor mínimo de 75 mg/24 h a los tres meses de tratamiento. Tras la suspensión del fármaco apareció de nuevo la sintomatología del síndrome carcinoide y aumentaron los niveles de 5 HIAA en orina de 24 horas (fig. 2).

No se observaron cambios en el tamaño de las metástasis a los tres meses de tratamiento con octreotide respecto a la situación previa a la administración de este fármaco. No obstante, en el estudio radiológico (TAC) evolutivo realizado a los cinco meses de tratamiento se pudo comprobar una discreta progresión tumoral (fig. 3 y 4).

No se detectó ningún efecto secundario atribuible al octreotide, a excepción de molestias ocasionales en las zonas de inyección.

## DISCUSIÓN

El análogo de la somatostatina SMS 201-995 (octreotide) ha sido utilizado recientemente en el tratamiento de varios tipos de tumores endocrinos del tubo digestivo, la mayoría de las veces en casos aislados y con resultados variables<sup>5-7</sup>.

Se ha confirmado una gran variabilidad de la respuesta clínica al octreotide en diferentes grupos de pacientes. Esta variabilidad no parece ser dosisdependiente sino que obedece a una sensibilidad individual al fármaco diferente.<sup>3,5,7</sup>

El hecho de que los valores de 5 HIAA urinario disminuyeran, sin que en ningún momento se alcanzaran valores próximos a los normales tras la administración de octreotide, concuerda con los hallazgos descritos por Souquet et al<sup>5,8</sup> en el tratamiento agudo de nueve pacientes con síndrome carcinoide. Otros autores han descrito casos en los que los niveles de 5 HIAA urinario no se modifican tras la administración del análogo<sup>7</sup>, aspecto que confirmó la gran variabilidad individual.

Si bien no es posible atribuir al aumento de serotonina toda la sintomatología del síndrome carcinoide, ya que sólo se ha demostrado su acción sobre la diarrea y la broncoconstricción<sup>9</sup>, su dosificación y la de sus metabolitos plasmáticos y urinarios resulta adecuada para valorar la actividad tumoral.

La pauta de administración de octreotide por vía subcutánea debe realizarse cada ocho horas como mínimo, ya que la vida media del fármaco por esta vía es de 1,5 horas<sup>10</sup>. En nuestro caso se ha podido comprobar cómo tras la primera inyección del fármaco la disminución de la sintomatología clínica se produce rápidamente, y coincide con lo descrito por otros autores<sup>11</sup>. No obstante, la eficacia del fármaco disminuye considerablemente después de los 90 minutos de su inyección subcutánea, momento en el cual se produce la mayor elevación de serotonina y 5 HIAA plasmáticos.

En el tratamiento crónico con octreotide está descrita la disminución en la eficacia del fármaco en relación con la duración de su administración, razón por la cual suele ser necesario aumentar la dosis al cabo de un tiempo<sup>12,13</sup>. En nuestro caso, el paciente permaneció prácticamente asintomático hasta el tercer mes de tratamiento con una dosis de 300 µg/día de octreotide, sin lograrse beneficio alguno con dosis superiores (500 µg/día) a partir del tercer mes, por lo cual se mantuvo la dosis inicial a pesar de observarse esta menor eficacia terapéutica.

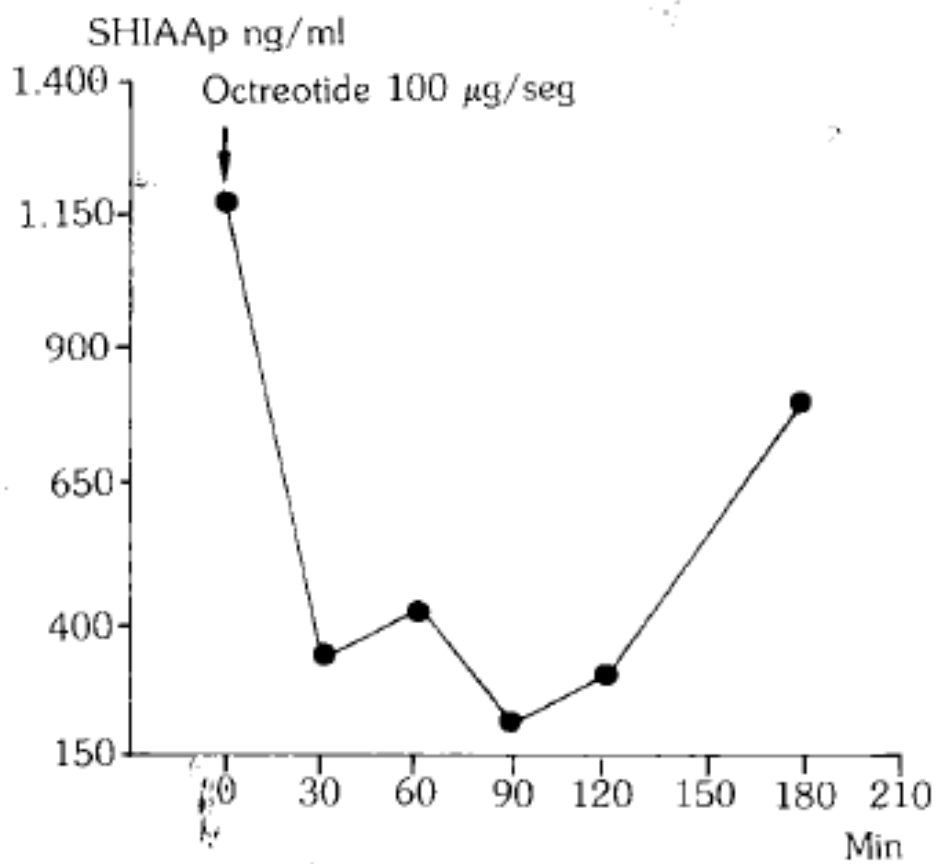
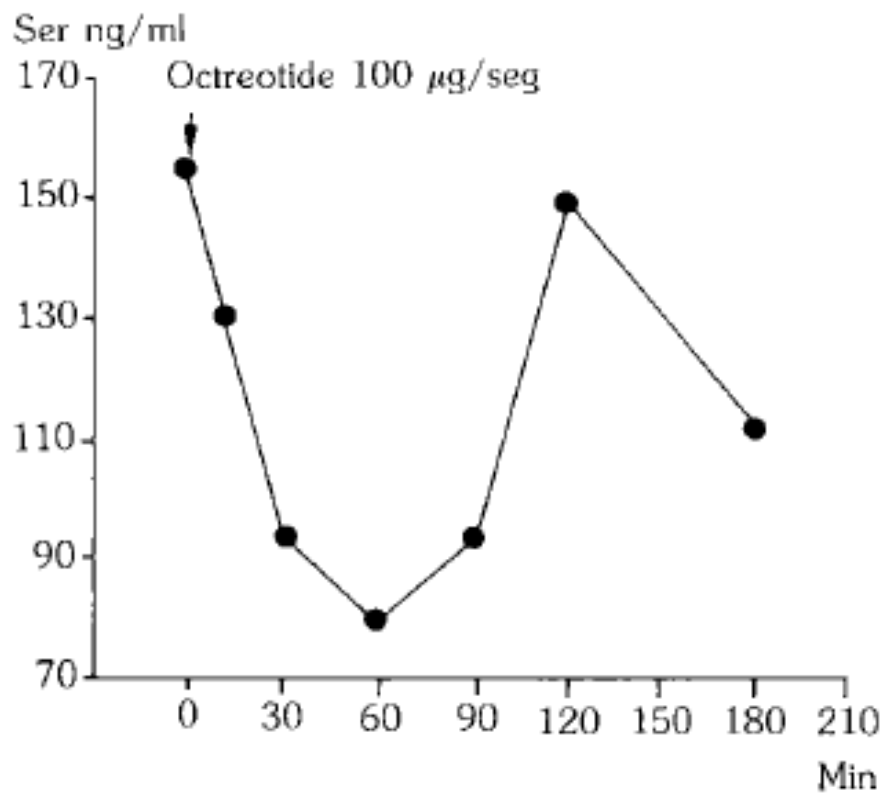
La progresión de las metástasis detectadas al quinto mes de tratamiento confirma en nuestro caso la escasa utilidad del octreotide para reducir el crecimiento tumoral de este tipo de neoplasias, si bien ha de tenerse en cuenta que se trata de un paciente con un estadio avanzado de la enfermedad. Por otra parte, la experiencia en este sentido es diversa. En algunas series no se han descrito reducciones del tamaño tumoral tras la administración crónica de este análogo de somatostatina<sup>5,7</sup>, mientras que en otras los resultados son variables<sup>3,6</sup>. Estos hechos sugieren una sensibilidad diferente de los receptores de las células tumorales al octreotide, o incluso la existencia de distintos tipos de receptores<sup>5,14</sup>.

En conclusión, el octreotide es un análogo de la somatostatina de gran utilidad en el control y tratamiento de los síntomas producidos por la hipersecreción hormonal de los tumores carcinoides, que mejora considerablemente la calidad de vida de estos pacientes, y cuya aplicación clínica puede modificar de manera importante los esquemas terapéuticos tradicionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson GB, Van Heerden JA, Martin JK, Schutt AJ, Ilstrup DM, Carney JA. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. *Surgery* 1985; 98:1054-1063.
2. Krejs GJ Gastrointestinal Endocrina Tumors. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 5B):1-3.
3. Kvols LJ, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a Long Acting Somatostatin Analogue. *N Engl J Med* 1986; 315:663-704
4. Bauer W, Briner U, Doepfner W et al. SMS 201-995: A Very Potent and Selective Octapeptide Analogue of Somatostatin with Prolonged Action. *Life Sci* 1982; 31:1133-1140.
5. Souquet JC, Sassolas G, Forichon J, Champetrier P, Partensky C, Chayvialle JA. Clinical and Hormonal Effects of a Long-Acting Somatostatin Analogue in Pancreatic Endocrine Tumors and in Carcinoid Syndrome. *Cancer* 1987; 59:1654-1660.
6. Wood SM, Kraenzlin ME, Adrian TE et al. Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long-acting somatostatin analogue. Symptomatic and peptide responses. *Gut* 1985; 26:438-444.
7. Stöckmann, Richter G, Conlon JM, Lembcke B, Creutzfeld W. Effect of short and long-term treatment with SMS 201-995 in patients with carcinoid tumours. *Gastroenterology* 1986; 90:1650.
8. Souquet JC, Chayvialle JA, Sassolas G et al. Biological and clinical efficacy of a long-acting somatostatin analog (SMS 201-995) in secreting apudomas. *Canad J Physiol Pharmacol* 1986; Suppl 64:abstract 240.
9. Creutzfeldt W, Stöckman F. Carcinoids and carcinoid syndrome. *AM J Med* 1987; 82(suppl 5B):4-16.
10. Kutz K, Nüesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroent* 1986; 21(suppl 119):65-72.
11. Kvols LJ, Martin JK, Marsh HM et al. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue (SMS 201-995). *N Engl J Med* 1985; 313:1229-1230
12. Williams G, Anderson JV, Williams SJ, Bloom SR. Clinical evaluation of SMS 201-995: long-term treatment in gut neuroendocrine tumors, efficacy of oral administration and possible use in non-tumoral inappropriate TSH hypersecretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 286(suppl):26-36.

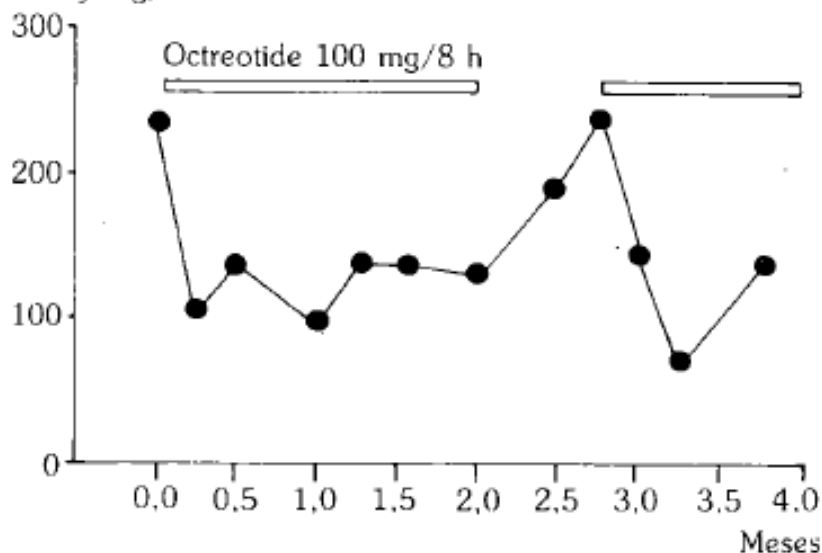
13. Lamberts SWJ. A guide to the clinical use of the somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 286:suppl:54-66.
14. Reubi JC, Häcki W, Lamberts SWJ. Hormone-producing gastrointestinal tumors contain high density of somatostatin receptors: diagnostical and therapeutical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1127-1134.



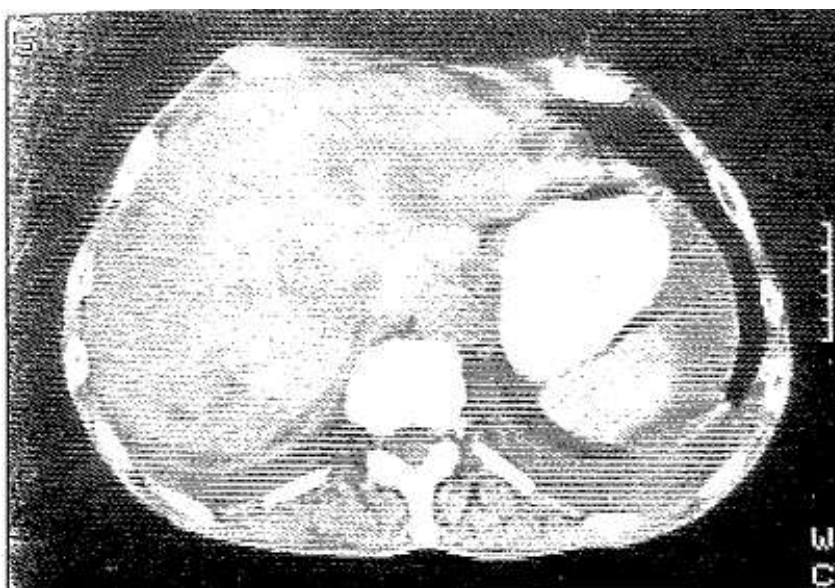
**Figura 1.** Se observa un descenso rápido de los niveles plasmáticos de serotonina (Ser) y ácido 5-hidroxiindolacético (5 HIAAp) ya desde el momento de la administración del fármaco (señalado por la flecha). A partir del minuto 90 se produce una elevación de ambos parámetros hasta casi alcanzar los valores previos al tratamiento.

Flushing	++++	+	-		+		++++		+
Diarreas	+++	-	-		-		+++		+
Disnea	+++	-	-		-		++		-

5-HIAAy mg/24 h



**Figura 2.** Niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas en relación con la administración crónica subcutánea de octreotide (Sandostatin). La barra horizontal representa el tiempo durante el cual se administró octreotide, que se encuentra interrumpida en los días que se suspendió el tratamiento. En la parte superior de la figura se representa la sintomatología del síndrome carcinoide desde ++++ muy intenso (continua) hasta — prácticamente ausente.



**Figura 3.** TAC abdominal en el momento de iniciar el tratamiento. Múltiples imágenes ocupacionales en el hígado. Signos de ascitis.





**Figura 4.** TAC abdominal a los cinco meses de iniciado el tratamiento. Las metástasis hepáticas son de mayor tamaño que en el control realizado a los tres meses.